

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2006年3月9日 (09.03.2006)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2006/025411 A1

- (51) 国際特許分類:  
A61K 9/127 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 47/34 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)  
A61K 47/44 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/015804
- (22) 国際出願日: 2005年8月30日 (30.08.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2004-252328 2004年8月31日 (31.08.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): アステラス製薬株式会社 (Astellas Pharm. Inc.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町2-3-11 Tokyo (JP).
- (71) 出願人 および  
(72) 発明者: 園部尚 (SONOBE, Takashi) [JP/JP]; 〒4200857 静岡県静岡市御幸町3-2-1-1903 Shizuoka (JP).
- (72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐塚泰之 (SATSUKA, Yasuyuki) [JP/JP]; 〒4200839 静岡県静岡市東鷹匠町3-3-5 Shizuoka (JP). 高木彰 (TAKAGI, Akira) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町2-3-11 Tokyo (JP). 山下昇 (YAMASHITA, Noboru) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町2-3-11 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 森田 拓, 外 (MORITA, Hiroshi et al.); 〒103-8411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社 知的財産部内 Tokyo (JP).
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: LIPOSOME IMPROVING INTRACELLULAR DRUG DELIVERY

(54) 発明の名称: 細胞内薬物送達改善リポソーム

(57) Abstract: [PROBLEMS] To provide a drug delivery system which is retained in the circulating blood and enhances the efficacy of a drug in the target organ or cells. [MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] A drug-containing liposome for therapeutic use which comprises a liposome prepared by employing polyethylene glycol cholesteryl ether as a part of a liposome-forming base and using this liposome-forming base. By further employing polyethylene glycol diacyl glycerol ester as a part of the liposome-forming base, a favorable drug efficacy can be obtained.

(57) 要約: 【課題】循環血液内を滞留し、尚且つ薬物の標的臓器、細胞における薬効を高める薬物送達システムの提供【解決手段】リポソーム形成基剤の一部としてポリエチレングリコールコレステリルエーテルを採用し、当該リポソーム形成基剤を用いて調製したリポソームによる治療用薬物含有リポソーム。更にポリエチレングリコールジアルシルグリセロールエステルをリポソーム形成基剤の一部として採用することで、良好な薬効を得ることが可能である。

WO 2006/025411 A1

への接近、接触等が抑制される結果、作用点での薬物濃度が高まらない現象、分布しているリポソームの量が多いにも拘らず薬効が高まらない現象など、薬物の細胞内への送達が損なわれる現象が認められている。たとえば、担癌マウスを用いた検討結果より、薬物封入PEG修飾リポソームの集積性と抗腫瘍効果は必ずしも関連しない、即ち、腫瘍への集積性が高くても抗腫瘍効果が常に高い訳ではないことが報告されている(

非特許文献6: )。

[0004] このような状況下、循環血液内の滞留を保ちつつ、リポソーム内に封入させた薬物の標的臓器、細胞における薬効を高める手段について、いくつかの報告がなされている。その中の一つとして、投与時は親水性高分子等が有効に作用し、標的細胞近傍において水溶性高分子を脱離させる方法が報告されている。例えば、特許文献1:には、生物学的表面に特異的に結合するのに有効な親和性部分とこの親和性部分を遮蔽するのに有効な親水性高分子鎖を表面に有するリポソームが開示されている。

[0005] この方法によれば、循環血液中の滞留が達成されるまではリポソーム表面の親水性高分子鎖が有効に機能し、その後親水性高分子鎖を遊離させるための遊離剤を投与することにより、親水性高分子鎖が遊離し、遮蔽されていた親和性部分が機能することにより、細胞表面との特異的な結合性が発揮される。しかしながら、この方法においては親水性高分子(鎖)を遊離させるためにシステイン、アスコルベート等の遊離剤を投与する必要があり、実際上の使用においては、生体内における遊離剤の効果の懸念、遊離剤の安全性の点での課題が残されている。

[0006] また、

特許文献2:には、環境の相違に依存せず、生体に投与後経時的に水溶性高分子がリポソーム表面から離脱することによりリポソームの性質を変化させることができる技術が開示されている。さらに、

非特許文献7:には、ポリエチレングリコールと脂質(リポソームを形成する脂質)との結合体の脂質部分のアルキル鎖長を変えることにより、標的細胞の細胞膜との膜融合速度を調節可能なPEG修飾融合性リポソームが開示されている。しかしながら、こ

剤学, 2001, vol.61, p.86-96

非特許文献4:ヨコヤマ、オカノ、「ターゲッティング オブ アンチーキャンサー ドラッグ ウィズ ナノサイズド キャリアー システム」、日本臨床、ジャパニーズ ジャーナル オブ クリニカル メディシン、1998, vol. 56, p.3227-34 (Yokoyama M. Okano T. "Targeting of anti-cancer drugs with nano-sized carrier system". Nippon Rinsho - Japanese Journal of Clinical Medicine. 1998, vol. 56, p.3227-34)

非特許文献5:コーケル、スペンサー、「ポリエチレン グリコール-リポソーマル ドキソルビシン. レビュー オブ イッツ ファーマコダイナミック アンド ファーマコカインेटィック プロパティーズ、アンド セラピューティック エフィカシー イン ザ マネージメント オブ エイズ リレイテッド カポジ サルコーマ」ドラッグス、1997, vol. 53, p. 520-38, (Coukell AJ. Spencer CM. "Polyethylene glycol-liposomal doxorubicin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the management of AIDS-related Kaposi's sarcoma." Drugs. 1997, vol. 53, p.520-38)

非特許文献6:ホン、ハン、ツェン、パン、チェン、リュウ、チャン、「ダイレクト コンパリソン オブ リポソーマル ドキソルビシン ウィズ オア ウィズアウト ポリエチレングリコール コーティング イン C-26 チューマーマーベアリング マイス:イズ サーフェイス コーティング ウィズ ポリエチレングリコール ベネフィシアル?」クリニカル キャンサー リサーチ. 1999, vol. 5, p.3645-52. (Hong RL. Huang CJ. Tseng YL. Pang VF. Chen ST. Liu JJ. Chang FH. ≡Direct comparison of liposomal doxorubicin with or without polyethylene glycol coating in C-26 tumor-bearing mice: is surface coating with polyethylene glycol beneficial?≡. Clinical Cancer Research. 1999, vol. 5, p.3645-52)

非特許文献7:ジンタンジャリ アドラクハーハッチェオン、マーセル ビー. バリイ、クリフォード アール. シュー アンド トーマス ディー. マッデン、「コントロールド デスタビリゼーション オブ ア リポソーマル ドラッグ デリバリー システム エンハンシーズ ミトキサントロン アンチチューマーマー アクティビティ」、ネイチャー バイオテクノロジー、1999, vol. 17, p.775-779. (Gitanjali Adlakha-Hutcheon, Marcel B. Ball

への薬物送達性を高める方法について種々検討したところ、今まで循環血中での滞留性のみの作用しか明らかにされていなかったポリエチレングリコールコレステリルエーテルに、標的臓器、細胞における薬効を高める効果があることを知見した。また、ポリエチレングリコールコレステリルエーテルに加え、更にポリエチレングリコールジアシルグリセロールエステルを脂質膜構成成分の1つとしたリポソームは、同様に循環血中での滞留性を示し、かつ驚くべきことに薬物の水溶液を標的細胞に直接添加するよりも高い効果を示すことを見出し、本発明を完成するに至った。

[0011] 本発明によれば、リポソームの循環血中の滞留を保ち、かつ薬物の標的臓器、細胞における薬効を高めることが可能となる。

すなわち本発明は、

1. リポソーム形成基剤の一部としてポリエチレングリコールコレステリルエーテルを用いて調製したリポソームからなる薬物の標的細胞内送達性改善剤、
2. ポリエチレングリコールコレステリルエーテルのポリエチレングリコールの平均分子量が200から20000である上記1記載の薬物の標的細胞内送達性改善剤、

[0012] 3. リポソーム形成基剤の一部としてポリエチレングリコールジアシルグリセロールエステルをさらに含有する上記1記載の薬物の標的細胞内送達性改善剤、

4. ポリエチレングリコールジアシルグリセロールエステルがポリエチレングリコールジステアリルグリセロールエステル、ポリエチレングリコールジパルミトイルグリセロールエステル、ポリエチレングリコールジミリスチルグリセロールエステル、ポリエチレングリコールジラウリルグリセロールエステル、およびポリエチレングリコールジオレイルグリセロールエステルからなる群より選択された1種または2種以上である上記3記載の薬物の標的細胞内送達性改善剤、

5. ポリエチレングリコールジアシルグリセロールエステルのポリエチレングリコールの平均分子量が200から20000である上記3記載の薬物の標的細胞内送達性改善剤、

[0013] 6. ポリエチレングリコールコレステリルエーテルとポリエチレングリコールジアシルグリセロールエステルとのモル比が1:100-100:1である上記3記載の標的細胞内送達性改善剤、

グリセロールエステルからなる群より選択された1種又は2種以上である薬物の標的細胞内送達性改善方法に関するものである。更にまた、本発明は、ポリエチレングリコールジアシルグリセロールエステルのポリエチレングリコールの平均分子量が200から20000である上記改善方法に関し、また、ポリエチレングリコールコレステリルエーテルとポリエチレングリコールジアシルグリセロールエステルのモル比が1:100-100:1である薬物の標的細胞内送達性改善方法に関する。

[0016] また、さらに別の側面として本願発明は、薬物、ポリエチレングリコールコレステリルエーテル、およびポリエチレングリコールジアシルグリセロールエステルからなる薬物の標的細胞内送達性が改善された薬物含有リポソームに関するものであり、また平均粒子径が400nm以下である上記薬物含有リポソームに関するものであり、さらに薬物がカチオン性薬物である上記薬物含有リポソームであり、さらにまた、本発明は、薬物が抗癌剤もしくは抗菌剤である上記薬物含有リポソーム、に関するものである。

[0017] 本発明における薬物とは、細胞内に存在する生体内分子と相互作用し、薬効を発現するような薬物を意味する。その具体的な薬物としては特に限定はされないが、カチオン性の化合物が好ましい。リポソームへの封入に有利であるからである。例えば、ドキソルビシン、シスプラチン、イリノテカン、フルオロウラシル、カルモフル、塩酸アクリラルビシン、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、マイトマイシン、パクリタキセル、塩酸エピルビシン、塩酸イダルビシン、塩酸ピラルビシン、プレオマイシン、硫酸ペプロマイシン、エトポシド、塩酸イリノテカン、塩酸ノギテカン、酒石酸ビンルルビン、ドセタキセル、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンデシン、硫酸ビンブラスチン、クエン酸タモキシフェン、シノフィラン、クレスチン、ゲフィチニブ、シスプラチン、シクロホスファミド、チオテパ、遺伝子やアンチセンス、siRNA等の核酸医薬等を挙げることができる。また、一つの薬物に限定されることなく、所望により数種の薬物を組み合わせて用いることも可能である。

[0018] 本発明における、細胞内送達性改善とは、細胞内への薬物の移行量を増大させることあるいは細胞内に化合物が入った後、作用点に到達する化合物の量を増大させることを意味し、種々の測定方法により、その送達性の改善を知ることが可能となる。例えば、ドキソルビシン等の場合には、下記に示す細胞障害性試験により、殺細胞

ルエステル配合量が少なくなるとリポソーム自身の血中安定性が悪くなり、結果として標的の細胞に到達する能力が失われ、in vivoにおいて細胞内送達効果が発揮できないためである。また、ポリエチレングリコールコレステリルエーテルの配合量が少なくなると細胞送達効果が減弱するためである。

[0022] 本発明のリポソームを調製する際には、一般的にリポソームの調製に用いられているリン脂質、コレステロール等を配合する。本発明における「リポソーム形成基剤の一部」とは、本発明の効果に影響を与えない範囲内において、ポリエチレングリコールコレステリルエーテル、およびポリエチレングリコールジアシルグリセロールエステル以外の、以下に示すようなリン脂質、コレステロール等を配合することが可能であることを意味する。本発明における「リポソーム形成基剤」とは、リポソームを調製する際に必要な基剤を意味する。リン脂質としては卵黄レシチン、大豆レシチン、水素添加レシチン、ジステアリルフォスファチジルコリン、ジパルミトイルフォスファチジルコリン、ジミリストイルフォスファチジルコリン、ジラウリルフォスファチジルコリン、ジオレオイルフォスファチジルコリン、ジステアリルフォスファチジルグリセロール、ジパルミトイルフォスファチジルグリセロール、ジミリストイルフォスファチジルグリセロール、ジラウリルフォスファチジルグリセロール、ジステアリルフォスファチジルエタノールアミン、ジパルミトイルフォスファチジルエタノールアミン、ジミリストイルフォスファチジルエタノールアミン、ジラウリルフォスファチジルエタノールアミン、ジステアリルフォスファチジン酸、ジパルミトイルフォスファチジン酸、ジミリストイルフォスファチジン酸、ジラウリルフォスファチジン酸等が挙げられる。これらの、1種又は2種以上を選択することを可能である。

[0023] 本発明のリポソームの粒子径は、本発明の効果を達成できる大きさであれば特に限定されないが、静脈内に投与された場合、平均粒子径が400nm以下であることが望ましい。これは400nmを超える粒子径のリポソームは肝臓、脾臓等の細網内皮系や肺によって取り込まれ、血中での滞留性に乏しいため、作用点の存在する臓器への移行性が小さいためである。

[0024] 本発明のリポソームは、当該リポソーム製剤の技術分野において汎用される製造法を適用して調製される。リポソームを調製する際には、具体的には、例えば、「野島編

ール4000、マクロゴール600等が挙げられ、糖類としては、D-ソルビトール、D-マンニトール、イノシトール、キシリトール、デキストラン、グルコース、マルトース、ラクトース、スクロース等が挙げられ、アミノ酸類としては、メチオニン、アスパラギン酸、アラニン、アルギニン、グリシン、システイン、タウリン、ヒスチジン、フェニルアラニン、グルタミン酸、リジン等が挙げられ、有機酸としてはクエン酸、コハク酸、リンゴ酸、乳酸等が挙げられ、その他水溶性物質としては、アスコルビン酸、人血清アルブミン、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ゼラチン、ゼラチン加水分解物、ヘパリンナトリウム等が挙げられる。

#### 図面の簡単な説明

- [0028] [図1]ドキシソルビシン水溶液およびドキシソルビシンのリポソーム製剤のP388白血病細胞に対する殺細胞効果の結果を示す。
- [図2]ドキシソルビシン水溶液およびドキシソルビシンのリポソーム製剤のEhrlich 腹水癌細胞への薬物取り込みの結果を示す。
- [図3]ドキシソルビシン水溶液およびドキシソルビシンのリポソーム製剤のP388白血病細胞移植マウスにおける抗腫瘍効果(腫瘍重量)の結果を示す。
- [図4]ドキシソルビシンのリポソーム製剤のP388白血病細胞移植マウスにおける腫瘍内ドキシソルビシン濃度の結果を示す。

#### 発明を実施するための最良の形態

- [0029] 以下に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、これにより本発明の範囲が限定されるものではない。

#### 実施例

##### [0030] 実施例1

ジステアシルフォスファチジルコリン(DSPC)、コレステロール(Chol)、ジステアシルフォスファチジルグリセロール(DSPG)、ポリエチレングリコールの平均分子量2000のポリエチレングリコールコレステリルエーテル(PEG-Chol)をそれぞれ、 $100\ \mu\text{mol}$ : $100\ \mu\text{mol}$ : $60\ \mu\text{mol}$ : $15\ \mu\text{mol}$ 、ドキシソルビシン $18\ \mu\text{mol}$ をクロロホルム/メタノール混液(4:1, v/v)に溶解し、窒素ガス気流下ロータリーエバポレーターで有機溶媒を減圧留去してナスフラスコの内壁にlipid filmを作成し、さらにデシケーター中に入れ、真空ポンプ

液を調製した(PEG-DSG(2000)-LDOX)。

[0035] 比較例3

ドキソルビシン $18\mu\text{mol}$ を9.0%ショ糖/10mM乳酸緩衝液(pH4.0)10mlに溶解し、ドキソルビシンの水溶液とした(DOX sol)。

[0036] 実験例1

Ehrlich 腹水癌細胞 ( $1\times 10^6$ )に実施例1、2、比較例1、2、3で調製した製剤を各種の濃度に調整した液を添加し、WSTを用いて殺細胞効果を検討した。

製剤中のドキソルビシン濃度と殺細胞効果の関係をプロットした結果より、50%の殺細胞効果が得られるドキソルビシン濃度を算出した(表1)。これより、本発明のリポソーム製剤は比較例に比し、顕著な薬理効果を示すことが示された。

表1 ドキソルビシン水溶液およびドキソルビシンのリポソーム製剤のEhrlich 腹水癌細胞に対する殺細胞効果

	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )
比較例 3	3.45
比較例 1	6.30
比較例 2	2.85
実施例 1	1.67
実施例 2	0.60

[0037] 実験例2

P388白血病細胞( $1\times 10^6$ )に実施例1、2、比較例1、2、3で調製した製剤をドキソルビシンの濃度として $0.01\mu\text{g/ml}$ となるように調整した液を添加し、実験例1と同様にWSTを用いてWSTを用いて殺細胞効果を検討した。生存細胞数の割合を図1に示した。これより、本発明のリポソーム製剤は比較例1、2に比し、顕著な薬理効果を示し、ポジティブコントロールである比較例3のドキソルビシンの水溶液と同等の効果を示した。

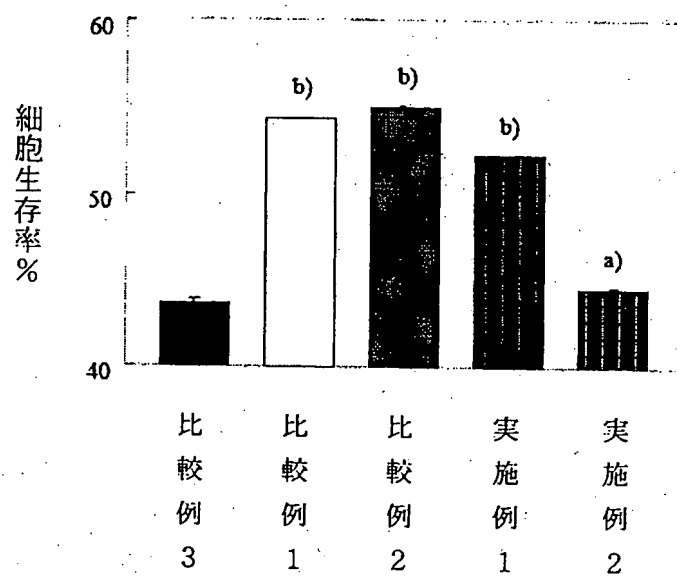
[0038] 実験例3

P388 白血病細胞 ( $1\times 10^6$ )に実施例1、2、3、比較例2で調製した製剤を各種の濃度に調整した液を添加し、WSTを用いて殺細胞効果を検討した。



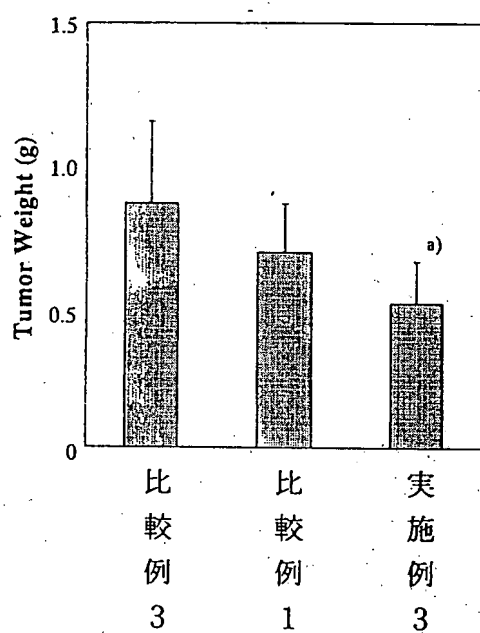
しく改善した薬物の標的細胞内送達性改善剤および該リポソームを提供するものとして有用である。

[図1]



Significant differences from the level of PLDOX are indicated by  
a)  $P < 0.05$ , b)  $P < 0.01$  and c)  $P < 0.001$

[図3]



Significant differences from the level of PLDOX are indicated by  
a)  $P < 0.05$ , b)  $P < 0.01$  and c)  $P < 0.001$

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/015804

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K9/127(2006.01), A61K47/34(2006.01), A61K47/44(2006.01),  
A61P35/00(2006.01), A61P35/02(2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K9/127(2006.01), A61K47/34(2006.01), A61K47/44(2006.01),  
A61P35/00(2006.01), A61P35/02(2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	ISHIWATA, H. et al., Physical-chemistry characteristics and biodistribution of poly (ethylene glycol)-coated liposomes using poly(oxyethylene) cholesteryl ether, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 1995, Vol. 43, No. 6, p.1005-11, full text; particularly, page 1005, Abstract	1, 2 3-8
X Y	ISHIKAWA, H. et al., Poly(ethylene glycol) derivative of cholesterol reduces binding step of liposome uptake by murine macrophage-like cell line J774 and human hepatoma cell line HepG2, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 1998, Vol. 46, No. 12, p.1907-13, full text; particularly, page 1907, Abstract	1, 2 3-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
24 October, 2005 (24.10.05)

Date of mailing of the international search report  
08 November, 2005 (08.11.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K9/127 (2006.01), A61K47/34 (2006.01), A61K47/44 (2006.01), A61P35/00 (2006.01), A61P35/02 (2006.01)

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K9/127 (2006.01), A61K47/34 (2006.01), A61K47/44 (2006.01), A61P35/00 (2006.01), A61P35/02 (2006.01)

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)	EMBASE (STN)
MEDLINE (STN)	
BIOSIS (STN)	

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y	ISHIWATA, H. <i>et al</i> , Physical-chemistry characteristics and biodistribution of poly(ethylene glycol)-coated liposomes using poly(oxyethylene) cholesteryl ether, Chem Pharm Bull (Tokyo), 1995, Vol. 43, No. 6, p. 1005-11, 全文, 特に第 1005 頁 Abstract	1, 2 3-8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

## 国際調査を完了した日

24. 10. 2005

## 国際調査報告の発送日

08. 11. 2005

## 国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

## 特許庁審査官 (権限のある職員)

小堀 麻子

4C

2938

電話番号 03-3581-1101 内線 3452